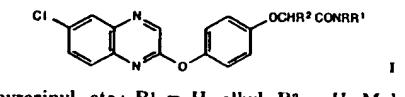
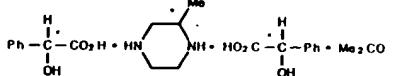


119: 28159h Preparation of N-aryl-2-[4-(6-chloro-2-quinoxalinylloxy)phenoxy]propanamides as herbicides. Fawzi, Maged Mohamed (du Pont de Nemours, E. I., and Co). Eur. Pat. Appl. EP 527,016 (Cl. C07D241/44), 10 Feb 1993, US Appl. 739,001, 01 Aug 1991; 135 pp. Title compds. I [R = (substituted) Ph, -pyridyl,



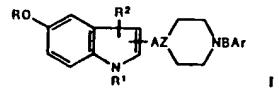
-thienyl, -pyrazinyl, etc.; R¹ = H, alkyl; R² = H, Me) were prep'd. Thus, 2-[4-(6-chloro-2-quinoxalinylxyloxy)phenoxyl]propionyl chloride was amidated with 2,4-FzC₆H₃NH₂ to give I (R = 2,4-FzC₆H₃NH, R¹ = H, R² = Me) (II). (R)-II gave complete control of *Echinochloa crus-galli* and *Sorghum halepense* with no damage to cotton or soybean at 16 g/ha postemergent.

119: 28160b **Manufacture of optically active 2-methylpiperazine mandelate salts and optically active 2-methylpiperazine.** Takebayashi, Akiko; Murakami, Naomichi; Nohira, Hiroyuki (Yamakawa Chemical Ind) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04,360,877 [92,360,877] (Cl. C07D241/12), 14 Dec 1992, Appl. 91/163,888, 07 Jun 1991; 4 pp. Optically active 2-methylpiperazine is manufactured by



allowing (\pm)-2-methylpiperazine and optically active mandelic acid to form diastereomers I in solvents contg. acetone and selectively seprg. the desired diastereomer. Thus, 10 mmol (\pm)-2-methylpiperazine and 20 mmol (-)-mandelic acid were dissolved in H₂O under heat, mixed with acetone, seeded with (+)-2-methylpiperazine.2 mandelic acid.acetone salt, left at room temp. overnight, and the resulting salt was recrystd. twice from a 1:7 H₂O-Me₂CO mixt. The salt was mixed with 40% aq. NaOH and extd. with CH₂Cl₂ to give (+)-2-methylpiperazine with $[\alpha]_D = +5.6^\circ$ (c = 0.40, MeOH) and 100% optical purity.

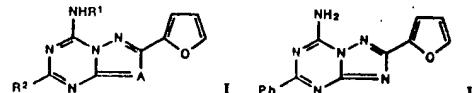
119: 28161c Preparation of piperazine or piperidine group-containing indoles and their uses as anti-inflammatory, antiallergy, and anti-PAF agents. Shibayama, Katsuhiro; Kato, Tetsuya [Toray Industries] Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05 25,131 [93 25,131] (Cl. C07D209/14), 02 Feb 1993, Appl. 91/176,585, 17 Jul 1991; 12 pp. The title compds. I (A, B = CH₂,



CO; Ar = 3-pyridyl, 1-3 alkoxy-substituted Ph; R = C₁₋₆ lower alkyl; R¹ = H, C₂₋₁₀ alkoxyalkyl; R² = H, C₁₋₅ lower alkyl; Z = N, NHCH), which inhibit blood platelet-activating factor (PAF), are prep'd. Treatment of 5-methoxyindole-2-carboxylic acid with carbonyldiimidazole and 1-(3-pyridyl)methylpiperazine gave 1-[(5-methoxyindol-2-ylcarbonyl)-4-[(3-pyridyl)methyl]piperazine, which was treated with ethoxyethyl bromide and fumaric acid to afford 1-[1-ethoxyethyl-(5-methoxyindol-2-ylcarbonyl)-4-[(3-pyridyl)methyl]piperazine fumarate (II). II had IC₅₀ of 0.03 µg/mL against PAF-induced blood platelet aggregation. Tablets were formulated contg. II 20, lactose 80, corn starch 30, poly(vinyl alc.) 2, Mg stearate 1 mg, and colorant.

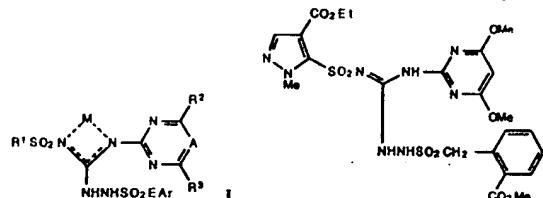
TRIAZINES AND OTHER 6-MEMBERED RINGS

119: 28162d Preparation of azolo[1,3,6]triazines as adenosine antagonists. Caulkett, Peter William Rodney; Jones, Geraint; Poucher, Simon Martin; Collis, Michael George (Imperial Chemical Industries PLC) Eur. Pat. Appl. EP 515,107 (Cl. C07D487/04), 25 Nov 1992, GB Appl. 91/11,130, 23 May 1991; 21 pp. Title



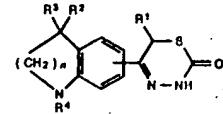
compds. [I; R¹ = H, alkyl, alkanoyl; R² = (substituted) Ph, 5- or 6-membered heteroaryl; alkyl, alkenyl, alkynyl; A = N, CR₃; R³ = H, alkyl], were prep'd. as cardiovascular agents (adenosine antagonists) (no data). Thus, 2-furonitrile was treated with HCl in EtOH to give a product which was refluxed with aminoguanidine nitrate in pyridine to give 3-amino-5-(2-furyl)-1,2,4-triazole. This was heated with di-Me N-cyanodithioimidinocarbonate to give 7-amino-2-(2-furyl)-5-methylthio[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazine. This was treated with 3-ClC₆H₄CO₂OH in CH₂Cl₂ to give the 5-methylsulfonyl deriv., which was treated with PhMgBr in THF/Et₂O to give title compd. II. Generic tablet and capsule formulations are given.

119: 28163c Preparation of substituted aralkylsulfonylaminoguanidinoazines as herbicides. Fest, Christa; Gesing, Ernst R.; Santel, Hans Jochim; Luerssen, Klaus; Schmidt, Robert R. (Bayer A.-G.) Eur. Pat. Appl. EP 529,292 (Cl. C07D403/12), 03 Mar 1993, DE Appl. 4,125,456, 01 Aug 1991; 61 pp. The prep. of title



compds., I ($A = N, CH$; Ar = substituted aryl; E = alkylene; M = H, metal equiv.; NH_2 , alkylammonium, dialkylammonium, trialkylammonium; R^1 = aryl, aralkyl, heteroaryl; R^2, R^3 = H, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyalkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino), as herbicides was shown in a pre-emergency test. Thus, condensation of 2-methoxycarbonylphenylmethanesulfonyl chloride with $N'-(4,6\text{-dimethoxypyrimidin-2-yl})-N''\text{-amino-N'''-(1-methyl-4-ethoxycarbamylpyrazol-5-ylsulfonyl)guanidine}$ in pyridine gave 28.4 title compd. II.

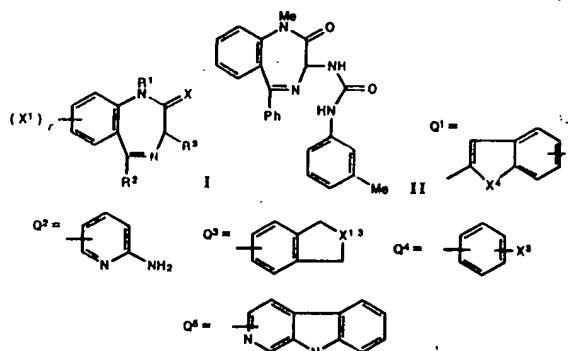
119: 28164f enantiomeric separation of 5-heteroaryl-1,3,4-thiadiazinones by treatment with chiral camphoryl chloride and amine-cleavage. Jonas, Rochus; Ersing, Peter (Merck Patent GmbH) Ger. Offen. DE 4,129,062 (Cl. C07D417/04), 04 Mar 1993, Appl. 02 Sep 1991; 4 pp. A process for the complete enantiomeric



sepn. of 5-hetaryl-1,3,4-thiadiazinones (I; R¹,R²,R³ = alkyl or H, R⁴ = alkyl, acyl, H = 1, 2 or 3) comprises kinetic cleavage of racemates after acylation with chiral camphorid acid chloride followed by reaction with amine.

SEVEN- AND HIGHER-MEMBERED RINGS

119: 28165g Preparation of benzodiazepine analogs as cholecystokinin and gastrin antagonist. Freidinger, Roger M.; Bock, Mark G.; Evans, Ben E. (Merck and Co., Inc.) Eur. Pat. Appl EP 523,845 (Cl. A61K31/55), 20 Jan 1993, US Appl 715,539, 14 Jun 1991; 21 pp. Title compds. [I; R¹ = H, alkyl, alkenyl, alkynyl,



$X^{12}CO_2H$, $X^{12}NR^4R^6$, $X^{12}CN$, $X^{12}CONR^4R^6$, etc.; $R^2 = H$, alkyl, (substituted) Ph, pyridyl; $R^3 = X^{11}NR^{18}COX^{11}R^7$, $X^{11}COX^{11}R^7$, $X^{11}NR^{18}SO_2(CH_2)_nR^7$, etc.; R^4 , $R^6 = H$, R₆; NR^4R^5 = (alkyl-*substituted*) (benzo-fused) 4-7 membered heterocyclyl; R^8 = (cyclo)alkyl, (substituted) Ph, phenylalkyl; $R^7 = Q_1Q_5$; $R^{18} = H$, alkyl; $X = O, S, (H, H)$, amino; $X^1 = H, NO_2, CF_3$, cyano, OH, halo, alkylthio, alkoxyl, $X^{11}CO_2R^1$, $X^{11}CO_2H$, $X^{11}NR^4R^6$; $X^2 = H, X^3$; $X^8 = O(CH_2)_5CO_2R^1$.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-25131

(43)公開日 平成5年(1993)2月2日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/14		9283-4C		
A 61 K 31/40	AB E	7252-4C		
31/44	AB F	7252-4C		
C 07 D 209/42		9283-4C		
401/12		8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4(全 12 頁)

(21)出願番号	特願平3-176585	(71)出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22)出願日	平成3年(1991)7月17日	(72)発明者	柴山 勝弘 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

(72)発明者 加藤 敏哉
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

(54)【発明の名称】 インドール誘導体およびその医薬用途

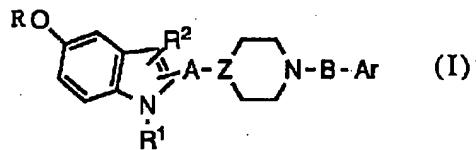
(57)【要約】

【目的】 本発明は血小板活性化因子 (PAF) が関与すると考えられる種々の疾患 (炎症性疾患、アレルギー性疾患等) の予防・治療薬を提供することを目的とす

る。

【構成】 式(I)

【化1】

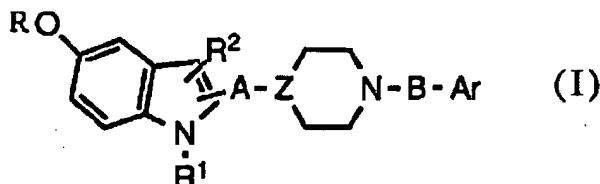


(式中、Rは炭素数1~5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2~10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1~5の低級アルキルを表し、A, BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHCH₂を表し、Arは3-ピリジル、または1~3個のア

ルコキシで置換されたフェニルを表す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびそれを有効成分とする、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗PAF剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)



(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、Bは独立してCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNH₂を表し、Arは3-ピリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗炎症剤。

【請求項 3】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗アレルギー剤。

【請求項 4】 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗P A F 剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はP A F (血小板活性化因子; 以下P A Fという)の作用に対し強力に拮抗する新規インドール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】血小板活性化因子 (P A F -Platelet Activating Factor—以下、P A Fと称する)は、近年著しく注目されており、最近では種々の疾患との関連性が明らかになりつつある。即ち、炎症、アレルギー性疾患、アナフィラキシーショック、肺血症性ショック、D I C、エンドトキシンショック、心筋系の病気、喘息、肺浮腫、消化管潰瘍、腎炎、肝炎及び臓器移植時の拒絶反応などに関与していることが推定されている。〔現代化学増刊17、血小板活性化因子一生化学・生理・病理ー、和久敬蔵・井上圭三編、東京化学同人1989参照〕。従って、P A Fの作用に拮抗する化合物は、前記の疾患、またはP A Fに拮抗することが望ましい他の疾患に対して治療効果を有するものと期待される。

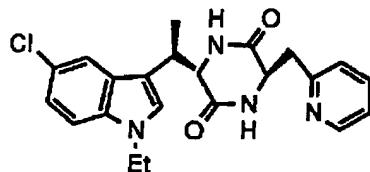
【0003】実際、P A F拮抗剤の投与により炎症反応モデルである、マウスのアルザス反応が抑制されたことから、炎症反応においてP A Fが関与していることが示

【化1】

された(Jpn. J. Pharmacol., 46, 55P(1988))現在のことろ、抗P A F作用を示すインドール誘導体としては以下のものなどが知られている。(特開昭62-265284号)

【0004】

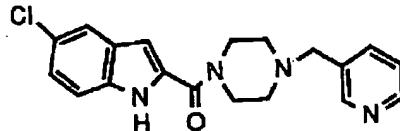
【化2】



【0005】また、アラキドン酸による血小板凝集に対する抑制作用を示すインドール誘導体としては以下のものが知られている。(特開平1-132579号)

【0006】

【化3】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】新規かつ有用な抗P A F剤は、広範囲な疾患に対し予防及び治療効果を有すると期待され求められている。

【0008】本発明の目的はP A F拮抗作用を有する新規インドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および該誘導体を有効成分とする抗炎症剤、抗アレルギー剤を提供することにある。

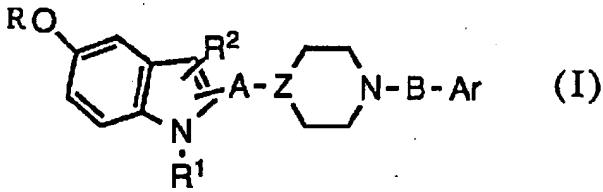
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インドール誘導体を種々合成し、それらのP A F拮抗作用を検索したところ、後述の式(I)で表される新規化合物が極めて強力なP A F拮抗作用を有することを見出だし、本発明を完成した。

【0010】即ち、本発明は式(I)

【0011】

【化4】



【0012】(式中、Rは炭素数1～5の低級アルキルを表し、R¹は水素または炭素数2～10のアルコキシアルキルを表し、R²は水素または炭素数1～5の低級アルキルを表し、A、BはCH₂またはCOを表し、ZはNまたはNHCHを表し、Arは3-ピリジル、または1～3個のアルコキシで置換されたフェニルを表す)で表されるインドール誘導体およびその薬理学的に許容される塩および該化合物を有効成分とする抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗P A F剤に関する。

【0013】上記各記号の定義中、低級アルキルは、炭素数1～5のアルキルを意味し、具体的にはメチル、エチル、プロピルなどを意味する。炭素数2～10のアルコキシアルキルとはエトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピルなどの炭素数1～5の低級アルコキシで置換された炭素数1～5のアルキルを意味する。また、本発明の一般式(I)のArは3-ピリジルまたは1～3個のアルコキシで置換されたフェニルであり、このアルコキシは前記定義の通り炭素数1～5の低級アルコキシである。またこの1～3個のアルコキシで置換されたフェニル基は具体的には4-アルコキシフェニ

ル、3, 4-ジアルコキシフェニル、3, 4, 5-トリアルコキシフェニルである。

【0014】また、一般式(I)中のArが3-ピリジルの場合はR¹としては特にアルコキシアルキル基が好ましいものである。

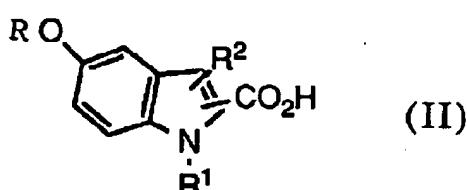
【0015】式(I)で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸付加塩が挙げられる。

【0016】以下、式(I)で表される化合物の製造法を説明する。しかし、各製造法はそれらに限定されるものではなく、また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0017】本発明の式(I)で表される化合物は式(II)

【0018】

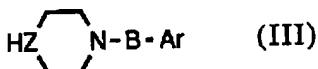
【化5】



【0019】(式中、R、R¹、R²は前記と同義である)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、式(III)

【0020】

【化6】



【0021】(式中、B、ZおよびArは前記と同義である)で表される化合物、またはその酸付加塩を反応させることにより製造できる。

【0022】反応条件としては、それ自体公知のアミド化法、ペプチド合成法などが適用できる。例えば、式(II)で表される化合物がカルボン酸である場合、ジシクロヘキシリカルボジイミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン(例えば、オキシ塩化リン、三塩化リン)、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤の存在下に、不活性溶媒(ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジ

クロロメタン、2-ブタノンなど)中、室温から150℃程度の温度で、1～24時間反応させることにより式(I)で表される化合物を得ることができる。

【0023】式(II)で表される化合物の反応性誘導体として、酸ハライド(酸クロリド、酸プロミドなど)あるいは混合酸無水物(低級アルキル炭酸混合酸無水物など)を用いる場合には、反応は不活性溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱酸剤として存在させて、冷却下から100℃程度の温度で、1～24時間で進行する。

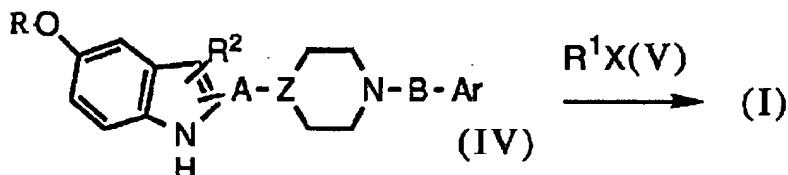
【0024】また、式(I)で表される化合物は、上記アミド化法で得られた式(IV)で表される化合物(式中、R、R²、A、Z、BおよびArは前記に同義である)に、式(V)

R¹-X (V)

(式中、R¹は前記と同義であり、Xはハロゲンを表す)で表される化合物を反応させることによっても得る

ことができる。

【0025】



【0026】反応は、不活性な溶媒（ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど）中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウム-t-ブトキシドなどの塩基の存在下、通常0℃から用いる溶媒の沸点で、10分から10時間で進行する。

【0027】また、式(I)で表される化合物は、式(I)で表される化合物と、式(VI)で表される化合物（式中、Zは前記と同義である）に、前述のアミド化反応を行ない、式(VII)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である）を得た後、パラジウム炭素、酸化白金などを触媒として、酢酸、エタノ

【化7】

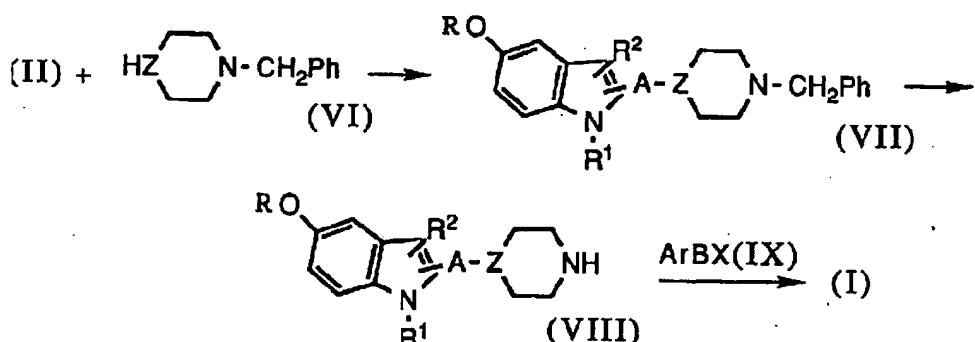
ールなどの溶媒中、室温から100℃程度の温度で、常圧から高圧下で接触的水素化分解を行うことにより、式(VIII)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、AおよびZは前記と同義である）を得て、これと式(IX)



（式中、A r およびBは前記と同義であり、Xはハログンを表す）で表される化合物を反応させることによっても製造できる。

【0028】

【化8】



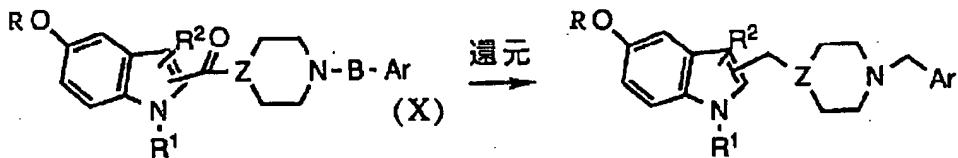
【0029】反応は不活性な溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を脱酸剤として存在させて、冷却下から100℃程度の温度で10分から24時間で進行する。

【0030】また、式(I)で表される化合物は、上記の方法により合成した式(X)で表される化合物（式中、R、R¹、R²、Z、A r およびBは前記と同義であ

る）を還元することによっても合成することができる。反応はテトラヒドロフラン、トルエン、エーテルなどの不活性な溶媒中、アラン、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ナトリウム-ビス-(2-メトキシエトキシ)-アルミニウムなどを用いて、0℃から用いた溶媒の還流温度で10分から10時間で進行する。

【0031】

【化9】



【0032】このようにして得られた式(I)で表される化合物は再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離・精製することができます。

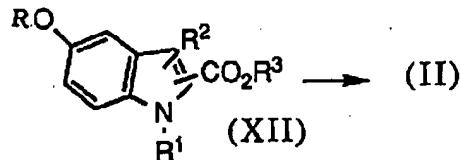
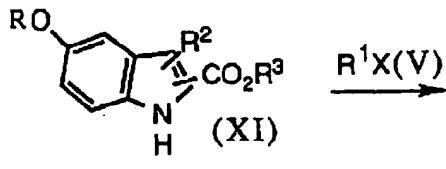
【0033】式(I)で表される化合物は常法により無機酸または有機酸と処理することにより、前記した薬理

(I)(A = B = CH₂)
学的に許容される塩にすることができる。

【0034】また、式(II)で表される化合物は以下の方法によっても合成できる。

【0035】

【化10】



【0036】即ち、式(XI)で表される化合物(式中、R、R²は前記と同義であり、R³は炭素数1～5の低級アルキル(メチル、エチルなど)を表す)に、式(V)R¹X(V)

(式中、R¹は前記と同義であり、Xはハロゲンを表す)で表される化合物を反応させることにより、式(XI)で表される化合物を得て、次いで酸性もしくはアルカリ性条件下で加水分解することにより、式(II)で表される化合物を得ることができる。式(XI)で表される化合物から式(XII)で表される化合物を得る場合の反応条件は、式(IV)で表される化合物から式(I)で表される化合物を得る場合と同じ条件である。

【0037】本発明の式(I)で表される化合物およびその塩は優れたPAF拮抗作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患(気管支喘息、乾癬など)、その他のPAFに起因する疾患(例えば、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、血栓性静脈炎、腎炎、糖尿病性腎症、エンドトキシンショック、エンドトキシンにより生ずる血管内血液凝固症候群、アナフィラキシーショック、出血性ショックなどの循環障害疾患、胃潰瘍などの消化器系疾患、肺炎、臓器移植時のPAF産生量増加に伴う拒絶反応、臓器手術時の臓器不全など)、PAF拮抗剤が有効な疾患(高エンドセリン症など)の予防、治療剤として有用である。

【0038】式(I)で表される化合物およびその酸付加塩は、毒性が低いので、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的に投与することができる。

【0039】経口投与のための剤形としては、具体的には錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。たとえば錠剤用の担体、賦形剤としては乳糖、澱粉、シロ糖、ステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0040】非経口投与のための剤形としては、例えば、軟膏剤、注射剤、湿布剤、塗布剤、吸入剤、坐剤、経皮吸入剤などが挙げられる。注射剤は自体公知の方法、例えば、式(I)で表される化合物またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水溶液としては生理食塩水、ブドウ糖溶液が挙げら

れ、油性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、それぞれ溶解補助剤を併用してもよい。腸内投与に用いられる坐剤は自体公知の方法、例えば式(I)で表される化合物またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合し、成型することによって調製される。

【0041】式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当たり0.1～1000mgを、好ましくは1～200mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0042】なお、上記各製剤は式(I)で表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、ホスフォリパーゼA₂阻害剤、インターロイキン1産生抑制剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、脳循環改善剤、脳保護剤、肝保護剤、抗血小板剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリンβ受容体拮抗剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、免疫賦活剤などが挙げられる。

【0043】下記に本発明化合物を用いた錠剤の組成例を示す。

製剤例 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

実施例8の化合物	20 mg
乳糖	80 mg
トウモロコシ澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タル色素	微量

【0044】

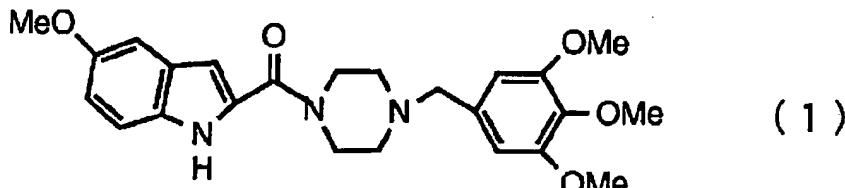
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。本発明はこれらに限定されるものではない。

【0045】実施例1

1-((5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1ピペラジン(1)

【0046】

【化11】



【0047】5-メトキシインドール-2-カルボン酸2.1gにジメチルホルムアミド15mlを加え、カルボニルジイミダゾール2.6gを2回に分けて加え、室温で1.7時間攪拌する。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン3.7gを2回に分けて加え、60°Cで1.7時間攪拌する。溶媒を留去し、メタノールを加え、結晶を濾過、乾燥し、4.5gの題記化合物を得る。

【0048】mp:176~177°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3250, 1591, 1524, 1460, 1232, 1125

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 11.40(1H, s), 7.31(1H, AB, J=8.8),

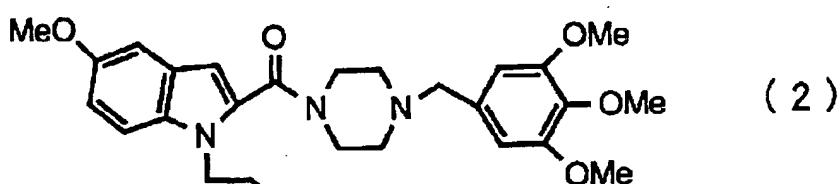
7.06(1H, d, J=2.2), 6.83(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 6.68(1H, d, J=1.5), 6.64(2H, s), 3.77(6H, s), 3.75(3H, s), 3.75(4H, s), 3.65(3H, s), 3.46(2H, s), 2.46(4H, s)

【0049】実施例2

1-{(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イル-カルボニル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン(2)

【0050】

【化12】



【0051】実施例1の化合物2.8gにジメチルホルムアミド20mlを加え、臭化エトキシエチル1.1mlを加える。60°Cで攪拌しながら実施例1の化合物が消失するまで35%水素化カリウムを加え、4時間攪拌する。溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=4:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、2.3gの題記化合物を得る。

【0052】IR(Neat) cm^{-1} : 2940, 1628, 1458, 1220, 1125

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.33(1H, AB, J=9.3), 7.03(1H, AB, J=2.4), 6.94(1H, ABd, J=9.3, 2.4), 6.57(2H, s), 6.49(1H, s), 4.45(2H, t, J=5.9), 3.87(6H, s), 3.84(3H, s), 3.84(3H, s), 3.80(4H, brs), 3.70(2H, t, J=5.9), 3.48(2H, s), 3.40(2H, q, J=6.8), 2.50(4H, brs), 1.09(3H, t, J=6.8)

MS: 511(M⁺)

【0053】実施例3

1-{(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イル-カルボニル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン・フマル酸塩(3)実施例2の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、濃縮、乾燥し、アモルファスの題記化合物を得る。

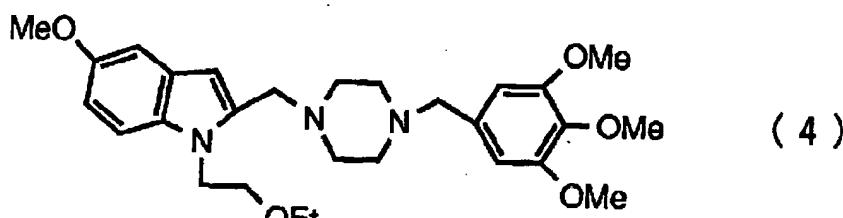
【0054】IR(KBr) cm^{-1} : 3424, 2944, 2588, 1638, 1462, 1125, 648

【0055】実施例4

1-{(1-エトキシエチル-5-メトキシインドール)-2-イル-メチル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン(4)

【0056】

【化13】



【0057】水素化リチウムアルミニウム97mgにテトラヒドロフラン10mlを加え、氷水浴で冷却する。実施例2の化合物1.7gをテトラヒドロフラン15mlに溶かした溶液を12分間で滴下する。室温で2時間攪拌した後、水素化リチウムアルミニウム10mgを加え、2.5時間室温で攪拌

する。酢酸エチル、塩化アンモニウム水溶液を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、0.85gの題記化合物を得る。

【0058】IR(Neat) cm^{-1} : 2940, 2810, 1593, 1485, 145

6, 1127, 1009

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.26-7.24 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.4), 6.83 (1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.55 (2H, s), 6.27 (1H, s), 4.38 (2H, t, J=6.4), 3.85 (6H, s), 3.83 (6H, s), 3.72 (2H, t, J=6.4), 3.64 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.43 (2H, q, J=6.8), 2.49 (8H, m), 1.15 (3H, t, J=6.8)

MS: 497 (M⁺)

【0059】実施例5

1-[(1-エトキシエチル-5-メトキシンドール)-2-イ
ルメチル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペ
ラジン・2 フマル酸塩(5)実施例4の化合物0.29g をと
りエタノール溶液とし、フマル酸0.14g のエタノール溶

液を加え、濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、0.1
35g の題記化合物を得る。

【0060】 mp: 177~178 °C

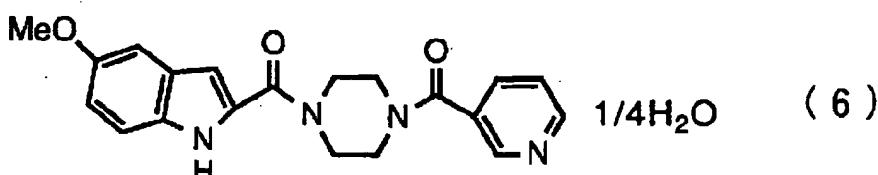
IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 2944, 1717, 1688, 1454, 1431, 1301, 11
29, 646

【0061】実施例6

1-{(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル-4-
{(3-ピリジル)-カルボニル}-ピペラジン・1/4 H₂
O (6)

【0062】

【化14】



【0063】 1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジンの代わりに1-{(3-ピリジル)-カルボニル}-ピペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(6)を得る。

【0064】 mp: 233~233.5 °C

元素分析: C₂₀H₂₀N₄O₃ · 1/4 H₂Oとして

計算値: C, 65.12; H, 5.60; N, 15.19

実測値: C, 65.19; H, 5.57; N, 15.09.

IR (KBr) cm⁻¹: 3334, 1626, 1531, 1433, 1238, 1220

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.47 (1H, s), 8.68 (2H, m), 7.90 (1H,

dt, J=7.8, 2.0), 7.51 (1H, dd, J=7.8, 4.9), 7.32 (1H, d, J=8.8), 7.06 (1H, d, J=2.0), 6.85 (1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.75 (1H, s), 3.86-3.71 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, brs)

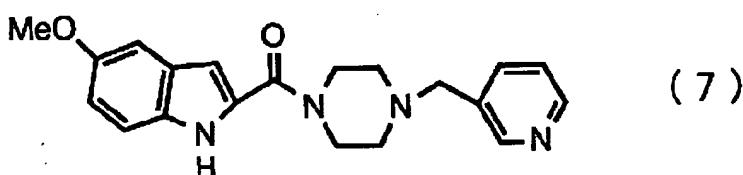
MS: 364 (M⁺)

【0065】実施例7

1-{(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル}-4-
{(3-ピリジル)-メチル}-ピペラジン(7)

【0066】

【化15】



【0067】 1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジンの代わりに1-{(3-ピリジル)-メチル}-ピペラジンを用いる以外は実施例1と同様にして化合物(7)を得る。

【0068】 IR (KBr) cm⁻¹: 1599, 1526, 1433, 1228, 804, 758, 714

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.32 (1H, brs), 8.57-8.50 (2H, m), 7.70 (1H, dt, J=7.9, 2.0), 7.35-7.21 (2H, m), 7.03 (1H, m), 6.94

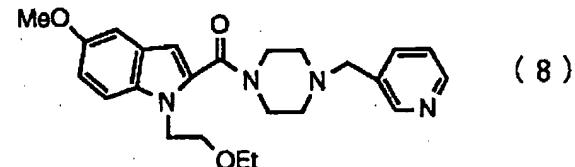
(1H, dd, J=8.8, 2.4), 6.68 (1H, d, J=1.5), 3.94 (4H, t, J=5.1), 3.84 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.54 (4H, t, J=5.1)

【0069】実施例8

1-{1-エトキシエチル-(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル}-4-{(3-ピリジル)-メチル}-ピペラジン・フマル酸・1.2 H₂O塩(8)

【0070】

【化16】



【0071】 化合物(1)の代わりに化合物(7)を用いる

以外は実施例2と同様にして化合物(8)を得る。

【0072】 mp: 146.5~147.5 °C

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₃ · C₄H₄O₄ · 1.2 H₂O

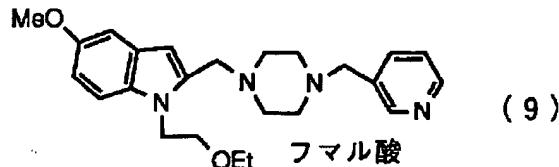
Oとして

計算値: C, 60.03; H, 6.55; N, 10.00

実測値: C, 60.06; H, 6.15; N, 9.52

IR(KBr) cm^{-1} : 2934, 1638, 1222, 984, 804, 648

【0073】実施例9



フマル酸

【0075】水素化リチウムアルミニウム0.12gにテトラヒドロフラン5mlを加え、塩化アルミニウム0.16gを加え、10分間室温で攪拌する。1-(1-エトキシエチル)-(5-メトキシインドール)-2-イルカルボニル)-4-(3-ピリジル)-メチル)-ピペラジン0.37gとテトラヒドロフラン3mlの溶液を室温で4分間で加えた後、1.2時間加熱還流する。氷水浴につけ、塩化アンモニウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1~100:9)で精製し、0.13gの油状物を得る。これをエタノールに溶解し、フマル酸69mgのエタノール溶液を加え、濃縮し、イソプロパノールから再結晶し、0.13gの題記化合物を得る。

【0076】mp: 184~185 °C

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68

実測値: C, 63.95; H, 6.85; N, 10.69

IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 1678, 1485, 1210, 1114, 984, 803, 648

【0077】実施例10

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-カルボン酸エチル(10)5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-カルボン酸エチル3.0gにジメチルホルムアミド20mlを加え、臭化エトキシエチル2.2mlを加え、60°Cで、35%水素化カリウムを出発物質が消失するまで加え、2.3時間攪拌する。溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、3.2gの題記化合物を得る。

【0078】IR(KBr) cm^{-1} : 2978, 1688, 1487, 1203, 1176, 1116

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$ δ : 7.67(1H, d, J=2.4), 7.20(1H, AB, J=8.

1-(1-エトキシエチル)-(5-メトキシインドール)-2-イルメチル)-4-(3-ピリジル)-メチル)-ピペラジン・フマル酸塩(9)

【0074】

【化17】

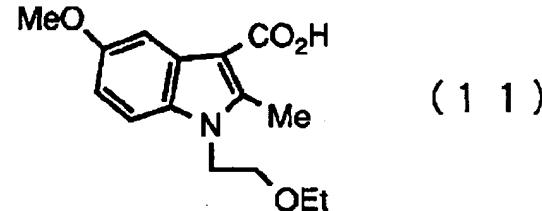
8), 6.85(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 4.39(2H, q, J=7.0), 4.27(2H, t, J=5.9), 3.88(3H, s), 3.68(2H, t, J=5.9), 3.38(2H, q, J=7.0), 2.77(3H, s), 1.53(3H, t, J=7.0), 1.11(3H, t, J=7.0)

【0079】実施例11

1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-カルボン酸(11)

【0080】

【化18】



【0081】実施例10の化合物3.2gに2N水酸化ナトリウム水溶液25ml、水酸化カリウム1g、メタノール20mlを加え、8.3時間加熱還流する。濃塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、ヘキサンを加え、結晶を濾過、乾燥し、2.7gの題記化合物を得る。

【0082】IR(KBr) cm^{-1} : 2972, 1655, 1531, 1485, 1209

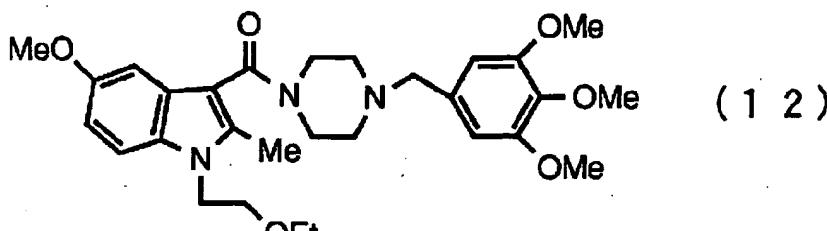
$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$ δ : 7.78(1H, d, J=2.2), 7.23(1H, AB, J=8.8), 6.88(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 4.31(2H, t, J=5.9), 3.94(3H, s), 3.72(2H, t, J=5.9), 3.42(2H, q, J=7.0), 2.84(3H, s), 1.13(3H, t, J=7.0)

【0083】実施例12

1-[(1-エトキシエチル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール]-3-イルカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン(12)

【0084】

【化19】



【0085】実施例11の化合物0.36gにベンゼン5ml、塩化チオニル0.2mlを加え、3時間加熱還流する。溶媒を留去し、トルエン5mlを加え、氷水浴につける。1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン0.42gとピリジン0.4ml、トルエン5mlの溶液を8分間で滴下し、室温で3.5時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル、水酸化ナトリウム水溶液を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、0.53gの題記化合物を得る。

【0086】IR(Neat) cm^{-1} : 2940, 1622, 1425, 1125
 $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.19(1H, AB, J=8.8), 6.99(1H, AB, J=2.4), 6.82(1H, ABd, J=8.8, 2.4), 6.56(2H, s), 4.22(2H, t, J=5.9), 3.86(6H, s), 3.84(3H, s), 3.83(3H, s), 3.70(4H, br. s), 3.66(2H, t, J=5.9), 3.47(2H, s), 3.39(2H, q, J=6.8), 2.50(3H, s), 2.48(4H, brs), 1.11(3H, t, J=6.8)

MS: 525(M⁺)

【0087】実施例13

1-((1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン・フマル酸塩(13)実施例12の化合物0.52gのエタノール溶液にフマル酸0.12gのエタノール溶液を加え、濃縮、乾燥し、題記化合物をアモルファスとして得る。

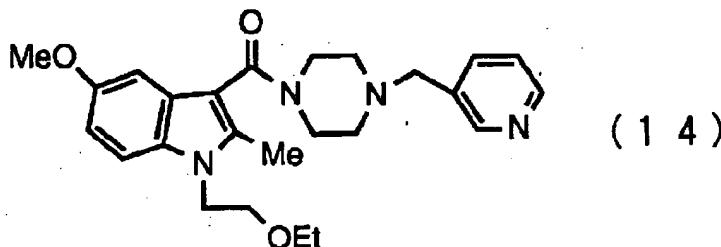
【0088】IR(KBr) cm^{-1} : 1702, 1597, 1427, 1249, 1127

【0089】実施例14

1-((1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル)-4-((3-ピリジル)-メチル)-ピペラジン(14)

【0090】

【化20】



【0091】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジンの代わりに1-(3-ピリジル)-メチル)-ピペラジンを用いる以外は実施例12と同様にして化合物(14)を得る。

【0092】IR(Neat) cm^{-1} : 2872, 1618, 1425, 1209, 1118, 752, 716

$^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.55(1H, s), 8.51(1H, d, J=3.7), 7.68(1H, d, J=7.9), 7.27(1H, t, J=6.4), 7.19(1H, d, J=8.5), 6.9(1H, d, J=2.4), 6.82(1H, dd, J=8.5, 2.4), 4.22(2H, t, J=6.1), 3.84(3H, s), 3.68((4H, brs), 3.66(2H, t, J=6.1), 3.55(2H, s), 3.39(2H, q, J=7.3), 2.50(3H, s), 2.49(4H, brs), 1.11(3H, t, J=7.3)

MS: 436(M⁺)

【0093】実施例15

1-((1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-イルカルボニル)-4-(3-ピリジル)-メチル)-ピペラジン・フマル酸塩(15)(12)の代わりに(14)を用いる以外は実施例13と同様にして(15)を得る。

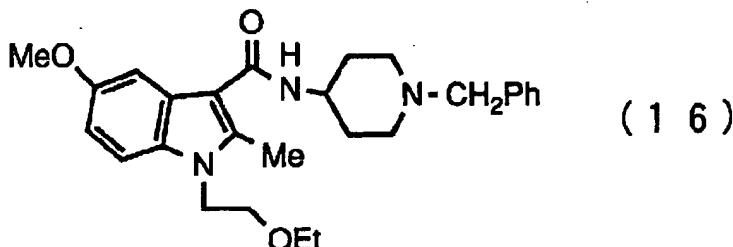
【0094】IR(KBr) cm^{-1} : 1678, 1620, 1427, 1210, 804, 648

【0095】実施例16

N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチルインドール)-3-カルボキサミド(16)

【0096】

【化21】



【0097】1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジンの代わりに1-ベンジル-4-アミノ-ピペリジンを用いる以外は実施例12と同様にして(16)を得る。

【0098】IR(KBr) cm^{-1} : 3302, 1620, 1522, 1485

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.38-7.28(5H, m), 7.20(2H, AB, J=2.9), 6.84(1H, ABD, J=9.0, 2.2), 5.74(1H, d, J=8.8), 4.24(2H, t, J=5.9), 4.06(1H, m), 3.86(3H, s), 3.66(2H, t, J=5.9),

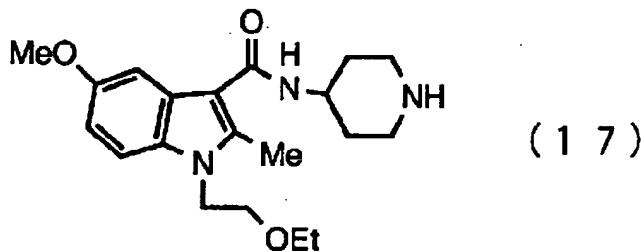
3.53(2H, s), 3.39(2H, q, J=7.0), 2.93-2.80(2H, m), 2.69(3H, s), 2.38-2.04(4H, m), 1.81-1.55(2H, m)

【0099】実施例17

N-(4-ピペリジル)-(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-1-インドール)-3-カルボキサミド(17)

【0100】

【化22】



【0101】実施例16の化合物0.30gに酢酸1ml、酸化白金90mgを加え、70°Cで15.7時間攪拌する。酢酸エチルを加え、沈殿を濾過し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にし、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-1%トリエチルアミン)で精製し、題記化合物を0.20g得る。

【0102】IR(KBr) cm^{-1} : 3276, 2934, 2866, 1613, 1485, 1209, 774

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.24(1H, AB, J=8.6), 7.21(1H, d, J=2.6), 6.84(1H, ABD, J=9.0, 2.2), 5.75(1H, d, J=8.1), 4.24(2

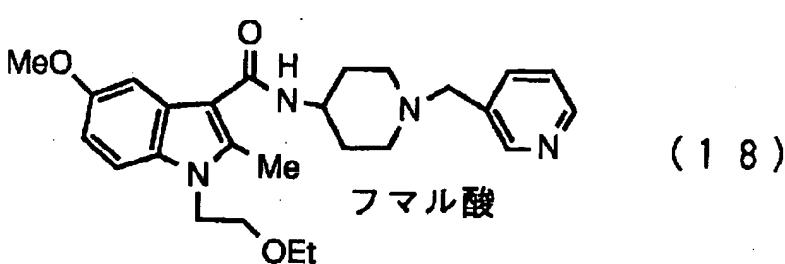
H, t, J=5.9), 4.08(1H, m), 3.86(3H, s), 3.66(2H, t, J=5.9), 3.40(2H, q, J=7.0), 3.12(2H, ABt, J=9.6, 3.9), 2.92-2.66(2H, m), 2.70(3H, s), 2.21-2.03(2H, m), 1.66-1.35(2H, m), 1.12(3H, t, J=7.0)

【0103】実施例18

N-[1-(3-ピリジル)-メチル]-4-ピペリジル)-(1-エトキシエチル-5-メトキシ-2-メチル-1-インドール)-3-カルボキサミド・フマル酸塩(18)

【0104】

【化23】



【0105】実施例17の化合物0.19gと3-ピコリルクロリド・塩酸塩0.11g、炭酸カリウム0.23gにジメチルホルムアミド5mlを加え、70°Cで5.6時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル、水を加え、抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=7:1~5.5:1)で精製し、題記化合物を0.20g得る。このうち0.19gをエタノールに溶解し、フマル酸48mgのエタノール溶液を加え、濃縮

し、イソプロパノールから再結晶し、0.18gの題記化合物を淡黄色結晶として得る。

【0106】mp: 160.5~161.5 °C

元素分析: C₂₆H₃₄N₄O₃・C₄H₄O₄として
計算値: C, 63.59; H, 6.76; N, 9.89

実測値: C, 63.41; H, 6.66; N, 9.91

IR(KBr) cm^{-1} : 2936, 2638, 1681, 1620, 1485, 1209, 984, 804, 648

【0107】実施例19

次ぎに式(I)で表される化合物のPAF拮抗作用について説明する。

【0108】1. in vitro 血小板凝集阻害試験

物質の血小板活性化因子(PAF)拮抗作用を測定するために、in vitroにおけるウサギ血小板のPAF誘発凝集を用いる。血小板に富む血しょう(PPR)を得るために、ウサギ耳介静脈から、1.0%のクエン酸ナトリウム溶液を含むプラスチック遠沈管に静脈血を採血する。血液に対するクエン酸ナトリウム溶液の割合は1:10である。得られたクエン酸塩加血液を室温下に70×g(625rpm)で20分間遠心分離し、上層のPRPを別のプラスチックチューブに採取する。残った下層はさらに1500×g(2800rpm)で10分間遠心分離し、上層の血小板に乏しい血しょう(PPP)を採取する。血小板凝集は二光バイ

オサイエンス社製のアグリコメーターを用いて測定する。測定用キュベットにPRPを分注し、直ちにアスピリン、クレアチニンホスフェートおよびクレアチニンホスホキナーゼをそれぞれ最終濃度が0.1 mM, 7mMおよび45U/mlとなるように添加する。続いて被験薬物溶液を添加して37°Cで2分間攪拌した後、PAF(最終濃度10ng/ml)を加えて血小板凝集を誘発する。血小板凝集率はPPPの透過度を最大凝集(100%凝集)として、各凝集曲線の極大値より算出する。生理食塩水を添加した場合の凝集率をコントロールとして、各被験化合物を添加した場合の凝集率をコントロールに対する阻害率として算出し、図より内挿してIC₅₀値を求めた。

【0109】結果を表1に示す。

【0110】

【表1】

表1

PAF誘発血小板凝集抑制

化合物番号	IC ₅₀ (μg/ml)
3	0.045
5	5.8
6	0.44
8	0.03
9	0.3
13	0.68
15	0.085
18	0.3

【0111】上記の試験結果から明らかのように式(I)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF拮抗作用を有している。

**【0112】2. [³H] - PAFを用いる結合試験
(PAF受容体結合試験)**

Hwang らの方法(Biochemistry;22;4756, (1983))に従つて、ウサギ血小板の細胞膜画分を調製した。0.25%ウシ血清アルブミンを含んだ10mMトリス緩衝液にこの膜画分(50mg)を懸濁し、そこにトリチウム標識したPAF([

³H] - PAF ; 0.4 nM)および試験化合物を加えた。25°Cで60分間保温後、ガラス纖維濾紙で濾過した。この濾紙は冷トリス緩衝液で3回洗浄した後、バイアル瓶に移してシンチレーターを加え、放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物の阻害率(結合能)は次式に従って計算し、IC₅₀値は図より内挿して求めた。

【0113】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \left[\frac{(\text{化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})} \right] \right\} \times 100$$

【0114】なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での[³H] - PAF結合放射能量であり、非特異的結合量とは1 μMのPAF存在下での[³H] - PAF結合放射能量である。結果を表2に示す。対照薬としては

PAF拮抗薬として開示されているWEB2086(特開昭65-176591号)を用いた。

【0115】

【表2】

表2

受容体結合阻害

化合物番号	<u>I C₅₀ (μg/ml)</u>
3	0. 14
6	2. 3
8	0. 1
9	2. 0
13	0. 29
15	0. 11
18	6. 3

W E B 2086

0. 05

【0116】上記の試験結果から明らかのように式(I)で表される化合物もしくはその塩は、優れたPAF受容体拮抗作用を有している。

【0117】また、本発明の化合物は、ADPによる血小板の凝集に関しては化合物の濃度を100 μg/mlまで上げても抑制しなかったことから、PAFに選択的な拮抗作用を有していると言うことができる。

【0118】